

**A 3-FOSZFOGLICERÁT KINÁZ ENZIM DOMÉNZÁRÓDÁSÁNAK  
VIZSGÁLATA:  
SZERKEZETI ÉS FUNKCIONÁLIS MEGKÖZELÍTÉSEK**

**Doktori értekezés (Ph.D.) tézisei**

**dr. Perbiróné Szabó Judit**  
**okleveles biológus**

Témavezető:

Kazinczyné Dr. Vas Mária, tudományos tanácsadó, az MTA doktora

Készült:

*Magyar Tudományos Akadémia SzBK Enzimológiai Intézetében*

és

*Eötvös Loránd Tudományegyetem Biológia Doktori Iskolájában*  
vezetője: Prof. Dr. Erdei Anna, akadémikus

*Szerkezeti Biokémia Program keretében*  
vezetője: Prof. Dr. Gráf László, akadémikus



**Budapest, 2008**



## BEVEZETÉS

A biológiai rendszerek makromolekulái között, a fehérjéket is beleértve, specifikus felismerő mechanizmusok biztosítják azok szervezett, összehangolt működését, amely az életműködéshez szükséges. Az enzimek speciális szerkezeti adottságai teszik lehetővé szubsztrátjaik felismerését, melyeknek kémiai átalakulását katalizálják. Kezdetben az enzim-szubsztrát kapcsolatot a kulcs-zár hasonlattal közelítették meg. Hamarosan kiderült azonban, hogy a felismerés ennél sokkal komplexebb folyamat, melyben a fehérjék szerkezetének flexibilis jellege döntő szereppel bír. A fehérjék háromdimenziós szerkezetét kialakító nem kovalens kötések (H-híd, van der Waals és elektrosztatikus kölcsönhatások) olyan természetűek, hogy a hőmozgás energiájának rovására képesek átrendeződni, ami helyi, lokális fluktuációkat vagy nagyobb léptékű szerkezetváltozásokat (pl. hurokrégió vagy akár domének elmozdulása) eredményezhet. A különféle ligandumokkal (szubsztrátokkal, effektorokkal) való kölcsönhatás ezen mozgásokat olyan irányba befolyásolja, hogy az enzim-szubsztrát kapcsolat a katalizált reakció szempontjából optimális módon alakulhasson, a reagáló csoportok megfelelő közelségbe kerülhessenek. Ezen kölcsönhatások a fehérjék (enzimek) speciális kötőhelyein, mint pl. a szubsztrátkötő zsebek, viszonylag kisszámú aminosavdallanc részvételével jönnek létre, mégis szerkezetváltoztató hatásuk a fehérjemolekula távolabbi részein is megnyilvánul. Ez az ún. allosteria jelensége, melyet már szintén régen felfedeztek, azonban arról, hogy ez részleteiben milyen molekuláris mechanizmusokon keresztül valósul meg, még igen keveset tudunk.

Doktori munkám során arra a kérdésre kerestem a választ, hogy milyen módon történik meg egy tipikus, két doménből felépülő kináz enzim, a glikolitikus 3-foszfoglícérát kináz (PGK) nyitott (inaktív) konformációjú állapotának a zárt (aktív) formává történő átrendeződése. Csoportunk már korábban közreműködött az enzim különböző röntgenkrisztallográfiás szerkezeteinek (konformációinak) meghatározásában, a molekula lehetséges csukló régióinak kijelölésében és a szokványostól eltérő enzimkinetikai viselkedésének szerkezeti alapokon történő értelmezésében. Munkám kezdetén már volt elképzelés a PGK feltételezett csukló régióinak működéséről. Kérdésként vetődött fel azonban, hogy az egyes doménekben kötődő szubsztrátok (azaz az N-terminális doménen a 3-foszfoglícérát, 3-PG ill. az 1,3-biszfoszfoglícérát, 1,3-BPG és a C-terminális doménen a nukleotid-szubsztrátok, a MgATP ill. MgADP) milyen atomi kölcsönhatásokon keresztül irányítják az aktív konformáció létrejöttét.

## CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataim a több doménből felépülő enzimek működése megértéséhez modellként választott PGK tanulmányozására irányultak. **A PGK két szerkezeti doménje közötti együtműködésről** több alternatív elképzelésünk volt. Az egyik hipotézis a konzervatív oldalláncok atomi kölcsönhatásainak szintjén vázolta fel a fő csukló régiónak tekintett  $\beta$ L redő működését. Egy másik szerint a MgATP mozgékony foszfátláncának a Lys215 oldallánccal való időleges kapcsolata, akár függetlenül is, előidézheti a doménzáródást. Hasonló szerep tulajdonítható az Arg38 oldallánccal kölcsönható 1,3-BPG mozgékony 1-es foszfátjának is.

Doktori munkám során célul tűztem ki, hogy kísérleti módszerekkel döntsek a hipotézisek érvényességéről. **A hipotézisek ellenőrzésére a kérdéses konzervatív oldalláncokat irányított mutagenézissel módosítottam és a mutáns fehérjék működőképességét és konformációját enzimológiai ill. biofizikai módszerekkel vizsgáltam.**

A fentiek értelmében a következő munkatervet követtem:

1. A **vad típusú humán PGK-val (hPGK)** végzett **kisszögű röntgenszórás (SAXS)** mérésekkel kívántam igazolni vagy cáfolni, hogy mindkét szubsztrát együttes kötődése szükséges-e a PGK doménzáródásához?
2. A **K215A és R38A hPGK** **aktív hely mutánsok** SAXS analízisével terveztem meghatározni, hogy a szubsztrátok kötődése előidézi-e a zárt konformáció kialakulását ezen mutánsok esetén is.
3. A PGK feltételezett fő csukló régiójában, **a  $\beta$ L-ben és annak környezetében lévő oldalláncok mutánsainak enzimkinetikai, egyensúlyi szubsztrátkötődési és SAXS** vizsgálatával kívántam az adott oldalláncok katalízisben ill. a doménzáródásban betöltött szerepét tisztázni.
4. Hasonló mutációs kísérleteket és analízist terveztem a **hPGK nukleotid szubsztrát kötőhelyén és környezetében**, hogy felderítsem, milyen oldallánc kölcsönhatások révén közvetítődik a nukleotid hatása a  $\beta$ L fő csukló régióhoz. Az enzimológiai és SAXS vizsgálatok együttes analíziséből vártam választ a doménzáródás molekuláris mechanizmusának részleteire, az oldallánc-kölcsönhatások szintjén.
5. A **doménzáródást kísérő szabadentalpia-változást** közvetlen **kalorimetriás mérésekkel**, a biner és terner enzim-szubsztrát komplexek képződését kísérő hőeffektusok összehasonlításával szintén terveztem meghatározni.

## VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

Kísérleteimhez humán PGK enzimet és annak irányított mutagenézissel módosított formáit használtam, melyeket egyaránt *E. coli* sejtekben fejeztem ki, majd a fehérjéket ammónium-szulfátos frakcionálással és ioncserés kromatográfiával tisztítottam.

A szubsztrátok kötődési állandóinak meghatározására három különböző módszert alkalmaztam: (1) az ANS (8-anilino-naftalin szulfonsav) fluoreszcens festékkel jelzett enzim titrálása, (2) az enzim tiol-csoportjainak módosítási sebességét mérve különböző ligandum koncentrációknál, illetve (3) izotermális titráló kalometria (ITC) módszerét.

A vad típusú és mutáns PGK enzimformák aktivitását spektrofotometriás módszerrel, glicerinaldehid-3-foszfát dehidrogenáz (GAPDH) segédenzimet alkalmazva határoztam meg, különböző koncentrációjú szubsztrátok ill. az aktiváló és gátló pirofoszfát anion jelenlétében.

A kísérletek értékeléséhez a Sigmaplot 6.0 és a Microsoft Excel programokat használtam.

Az enzimek konformációs állapotát ill. a szubsztrátok erre gyakorolt hatását CD-spektroszkópiával, pásztázó mikroklorimetriával (DSC) és kisszögű röntgenszórás módszerével (SAXS) jellemeztem. A kalorimetriás kísérletek kiértékeléséhez a MicroCal Origin 5.0 programot használtam. A SAXS mérések az EMBL hamburgi intézetében történtek és a mérések értékeléséhez a PRIMUS és CRY SOL programcsomagokat használtuk.

A mutációk tervezéséhez és a molekuláris grafikai analízishez szükséges PGK szekvenciák az ExPASy adatbázisból származtak. A szekvenciák összerendezése a BioEdit program segítségével történt.

A PGK különböző kristályszerkezeti adatainak megjelenítésére és a különböző típusú molekuláris grafikai analízisekhez az Insight II (Biosym/MSI) molekuláris grafikai szoftvert használtam.

## ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

Doktori munkám során egy tipikus két doménből felépülő kinázon, a 3-foszfoglicerát kinázon (PGK), mint a doménzáródási folyamat vizsgálatára alkalmas modell enzimen végeztem átfogó enzimológiai és biofizikai vizsgálatokat. Főbb megállapításaim a következők:

### 1.)

A vad típusú humán PGK-val végzett kisszögű röntgenszórás mérések segítségével sikerült eldöntenem azt a kérdést, hogy mely szubsztrát(ok) kötődése a döntő a domének zárt konformációhoz vezető elmozdulásában. Bebizonyítottam, hogy a PGK zárt konformációja csak mindkét szubsztrát együttes jelenlétében, a terner enzim-szubsztrát komplexben alakul ki, függetlenül attól, hogy az működő ( $\text{PGK} \cdot 3\text{-PG} \cdot \text{MgATP}$  vagy  $\text{PGK} \cdot 1,3\text{-BPG} \cdot \text{MgADP}$ ) vagy nem működő ( $\text{PGK} \cdot 3\text{-PG} \cdot \text{MgADP}$ ) komplex. Egy szubsztrát kötődése a biner komplexben, azaz a 3-PG (vagy 1,3-BPG), illetve a MgATP (vagy MgADP) önmagában egyáltalán nem vagy csak kismértékű doménzáródást képes előidézni.

### 2.)

Korábbi mutációs munkáink alapján már feltételezhető volt, hogy a K215 és az R38 a PGK katalitikus szerepű oldalláncai, amelyek nagy valószínűséggel az enzimreakció során átadódó foszfo-csoportot kémiaiilag stabilizálják. Érdekes módon ezen oldallancok csak a zárt konformációjú szerkezetben kerülnek megfelelő pozícióba az aktív centrumba, azaz lényegében a doménzáródási folyamatban alakul ki az aktív centrum. A nyitottból a zárt konformációba való átalakuláskor a K215 oldallánca kb. 10 Å-t, míg az R38-é kb. 3 Å-t mozdul. Ezért feltételeztük, hogy az oldallancok közvetlen katalitikus szerepén túlmenően a doménzáródásban is szerepük lehet. A K215A és R38A mutánsokkal végzett kisszögű röntgenszórás méréseim megmutatták, hogy míg az R38 oldallánc jelenléte fontos a doménzáródás bekövetkezéséhez, addig a K215 oldallánc erre nincs hatással. Ebből az eredményből arra következtettem, hogy bár a nukleotid szubsztrát foszfátláncának vagy az 1,3-BPG 1-es foszfátjának a K215 oldallánccal való időleges kapcsolata segítheti ezen oldallánc elmozdulását a doménzáródás során, de nem ezek a kölcsönhatások a

doménzáródási folyamat fő irányítói. Valószínűleg egy más, független mechanizmus valósítja meg a doménzáródást, aminek egyik következménye a K215 oldallánc elmozdulása is.

### 3.)

Ez a független mechanizmus lehet a csoportunk által már korábban feltételezett  $\beta$ L redőnél lévő fő csukló működése. A feltételezés érvényességének ellenőrzésére, továbbá a molekuláris csukló működésének megértésére különböző típusú mutánsokat készítettem a  $\beta$ L redőben és annak környezetében. A  $\beta$ L-ben lévő konzervatív S392 és T393 oldallancok egyedi (S392A és T393A) ill. együttes (S392A-T393A dupla mutáns) Ala-ra történő mutációja rávilágított arra, hogy szerepük a doménzáródásban fontos, de nem egyedül felelősek érte, mert hatásuk nemcsak összeadódik, hanem egymás hatását tovább növelik, azaz együttes részvételük a döntő. A T393 aminosavmaradék kitörlése (T393del mutáns) egyértelműen megmutatta azt is, hogy a fő csukló  $\beta$ L redő hosszának megváltoztatása drasztikus hatással volt az enzim működésére, ami a doménzáródás hiányának tudható be. A T393del mutánsal végzett kísérletek tehát bebizonyították, hogy a  $\beta$ L redő alakja döntő fontosságú a doménzáródás szempontjából, ahogyan azt korábban a nyitott és zárt kristályszerkezetek összehasonlítása alapján gondolni lehetett. Tehát a  $\beta$ L redő, mint fő csukló létezésének feltételezése kísérleti bizonyítást nyert.

Érdekes módon azonban a T393del mutáns a szubsztrátokat hasonló kötődési állandóval köti, mint a vad típusú enzim. Izotermális titráló kalorimetriás kísérleteink alapján azonban kiderült, hogy a hasonló kötődési állandók különböző kötődési módoknak felelnek meg. A T393del mutáns esetén a szubsztrátok kötődése sokkal inkább entalpiavezérelt folyamat, mint a vad típusú enzimnél. Ez egyben azt is jelenti, hogy a mutáns jóval rigidebben köti a szubsztrátokat, mint a vad típusú enzim. Ezzel függhet össze a mutánsnál tapasztalt doménzáródás hiánya (nyitott konformáció stabilizálása) és az aktivitás elvesztése.

Valamennyi vizsgált csuklórégió-mutáns esetére érvényes az, hogy a szubsztrátok kötődési állandójának csak kisebb mértékű változása következik be, míg a katalitikus hatékonyság sokkal nagyobb mértékben csökken. A T393del mutánsnál ugyanez a hatás extrém módon nyilvánul meg.

A mutánsokkal végzett munka alapján az is kiderült, hogy a S398 oldallánca egyáltalán nem vesz részt a doménzáródásban, bár szerepe feltételezhető volt két különböző kristályszerkezet alapján is.

#### 4.)

Az interdomén régióban elhelyezkedő és a  $\beta$ L redővel közvetlen vagy közvetett módon kölcsönható  $\alpha$ 7 hélixbeli E192 és F196, továbbá az  $\alpha$ 5 hélixbeli F165 oldalláncok szerepét szintén hasonló mutációs kísérletekben vizsgáltam meg. A mutánsokkal végzett differenciális pásztázó mikrokalorimetriás és tiol-reaktivitási kísérleteim alapján bebizonyosodott, hogy az F165 és E192 oldalláncoknak kulcsfontosságú szerepe van a domének közötti régió szerkezetének fenntartásában és ezen keresztül az egész fehérjemolekula szerkezetének stabilizálásában. Az F165A és E192A mutánsok fellazult szerkezetét azonban a szubsztrátok kötődése stabilizálni képes és így nemcsak a mutánsok aktivitását tudtam jellemezni, hanem a szubsztrátok hatását az enzim szerkezetére szintén vizsgálni tudtam. A kalorimetriás kísérletek eredményei szerint a terner enzim-szubsztrát komplexek stabilizáló hatása mindhárom mutáns (F165A, E192A és F196A) esetén csak kicsivel nagyobb, mint az egyes biner komplexek esetén tapasztalt stabilitás-növekedés. Tehát feltételezhető volt, hogy a mutációk hatására a doménzáródás nem vagy csak részlegesen megy végbe. Ezt támasztották alá az E192A mutánssal végzett SAXS kísérletek adatai is. Az interdomén régió ezen oldalláncai tehát szintén aktívan közreműködnek a doménzáródási folyamatban. Szerepük abban lehet, hogy a  $\beta$ L redővel való kapcsolatuk folytán közvetítik az információt a fő csuklótól az  $\alpha$ 7 hélix N- és C-terminális végein azonosított további csuklók felé.

#### 5.)

Azt a további kérdést, hogy a  $\beta$ L redő alakjának változását milyen mechanizmus eredményezi, csoportunkban a munkám kezdetén felállított kettős kapcsoló hipotézis kísérlete megválaszolni. A hipotézis feltételezte, hogy mindkét szubsztrát együttes kötődésekor a terner komplexben, kiterjedhet az a H-híd kötési láncolat, amely kezdeményeiben már az egyes biner komplexekben kialakul és ez vezet a  $\beta$ L redő alakjának megváltozásához ill. vele együtt a doménzáródáshoz. A hipotézissel összhangban mindkét szubsztrát együttes kötődésének szükségességét támasztották alá saját SAXS méréseink is (1. pont). A hipotézis azon részére vonatkozóan pedig, hogy az egyes szubsztrátok hatása hogyan terjed kötőhelyüktől a  $\beta$ L-nél található csuklóig, mutagenézis kísérleteim szolgáltatnak bizonyítékot. A 3-PG kötésében is résztvevő, továbbá katalitikus szerepet is betöltő R38 oldallánccal SAXS kísérleteink (2. pont)



bizonyították be a doménzáródásban játszott fontos szerepét. A nukleotid szubsztrát köztökhelyen készített mutánsok enzimkinetikai és SAXS analízise pedig megmutatta, hogy a K219, N336 és E343 oldalláncok közreműködnek mind a szubsztrát kötésében, mind a doménzáródásban, s ezáltal a katalízisben is. Méréseim felvetették, hogy a K219 oldalláncnak közvetlenebb szerepe is lehet a katalízisben. Ugyanakkor a korábban már említett, a MgATP kötésében résztvevő K215, valamint a MgADP kötésében résztvevő T375 oldalláncokról kiderült, hogy nincs szerepük a doménzáródás előidézésében. Azonban, míg a K215 alapvető katalitikus oldallánc, addig a T375 nem járul hozzá lényegesen a katalízishez.

## 6.)

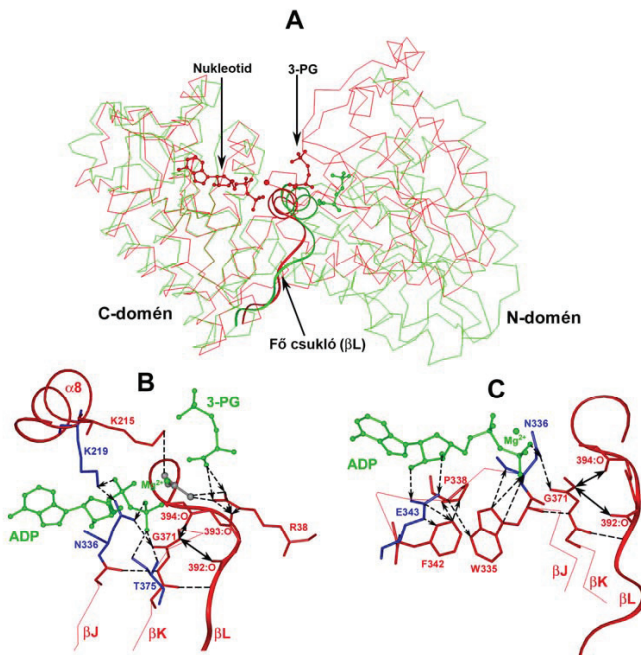
Izotermális titráló kalorimetria segítségével sikerült megbecsülni a doménzáródás energiaigényét, az egyes biner ill. terner komplexek esetén meghatározott kötődési állandók összehasonlításával. A biner és terner komplexek esetén meghatározott szubsztrátkötési energiák különbsége éppen fedezi a doménzáródás energia-szükségletét. Meghatároztuk, hogy csupán kb. 4 kJ/mol energia befektetésére van szükség a doménzáródáshoz, ami összhangban van a kettős molekuláris kapcsoló hipotézis szerint feltételezett néhány H-hídkötés kialakulásával a zárt terner komplexben a nyitott biner komplexekhez képest.

## 7.)

A bemutatott kísérletes munkák eredményeit összevettem a kettős molekuláris kapcsoló, kristályszerkezeteken alapuló hipotézisével. A molekuláris grafikai analízis eredményeként sikerült definiálni a szubsztrátkötő zsebeiktől a fő csukló régióig terjedő „konformációs útvonalat” (ld. 1. ábra), mely kizárólag konzervatív oldalláncok kölcsönhatásait foglalja magában és a PGK doménzáródásának lényegi eleme. Eredményeim tehát nemcsak igazolják a  $\beta$ L csukló régió és a kettős molekuláris kapcsoló működésének szerepét a PGK aktív konformációjának kialakításában, hanem annak működését is leírják az oldallánc-kölcsönhatások szintjén.

Összefoglalva tehát, képet kaptunk egy egyedi enzim, a PGK esetén az allosztérikus konformációváltozás molekuláris szintű megvalósulásáról, amelyet a szubsztrátok kötődése indít el és az aktív, zárt konformáció kialakulását eredményezi. Ez az információ várhatólag hozzásegít majd ahhoz is, hogy a jövőben jobban megértsük és így szabályozni is tudjuk a

HIV-ellenes terápiában gyógyszerként javasolt nukleozid-difoszfátok humán PGK által katalizált foszforilációját.



1. ábra A humán PGK szubsztrátkötőhelyeitől a  $\beta$ L redő csukló-régióig terjedő alloszterikus útvonal bemutatása

Az A ábrán, a nyitott konformációjú PGK\*3-PG biner komplex (zöld) és a zárt konformációjú PGK\*3-PG\*MgADP terner komplex (piros) polipeptidlánca ( $\alpha$ C atomjai) látható. A két szerkezetet a C-terminalis domének  $\beta$ -redőinek peptidgerinc atomjai szerint van összemásolva. A  $\beta$ L és az  $\alpha$ 14 szalag diagrammal van kiemelve.

A B és C ábrákon a  $\beta$ L fő csukló régió környezetének szerkezeti részletei láthatóak a szubsztrátkötő zsebekkel együtt a PGK\*3-PG\*MgADP terner komplex szerkezetében.

A B ábrán a szubsztrátokon kívül az átmenő foszfo-csoport szürke színnel szintén fel van tüntetve. Az oldalláncok számozása a hPGK szekvencia számozásának felel meg. Kék színnel láthatóak azok az oldalláncok, melyek Ala-ra lettek cserélve irányított mutagenézis segítségével. A H-híd és hidrofób kölcsönhatások szaggatott fekete vonalakkal láthatók. A nyilak a 3-PG és a nukleotid hatására kialakuló információ terjedés útvonalát mutatják a  $\beta$ L felé. A doménzáródás során a terner komplexben kialakuló H-hidakat fekete kettős nyilak ábrázolják.

## PUBLIKÁCIÓS LISTA

### 1. Referált tudományos folyóiratban megjelent közlemények

**J. Szabó**, A. Varga, B. Flachner, P. V. Konarev, D. I. Svergun, P. Závodszy and M. Vas (2008)

Communication between the Nucleotide Site and the Main Molecular Hinge of 3-Phosphoglycerate Kinase  
=Biochemistry **47** 6735–6744

**J. Szabó**, A. Varga, B. Flachner, P. V. Konarev, D. I. Svergun, P. Závodszy and M. Vas (2008)

Role of side-chains in the operation of the main molecular hinge of 3-phosphoglycerate kinase  
=FEBS Letters **582** 1335–1340

A. Varga, **J. Szabó**, B. Flachner, B. Roy, P. Konarev, D. Svergun, P. Závodszy, C. Périgaud, T. Barman, C. Lionne and M. Vas (2008)

Interaction of human 3-phosphoglycerate kinase with L-ADP, the mirror image of D-ADP  
=BBRC **366** 994–1000

A. Varga, B. Flachner, P. Konarev, É. Gráczér, **J. Szabó**, D. Svergun, P. Závodszy and M. Vas (2006)

Substrate-induced double sided H-bond network as a means of domain closure in 3-phosphoglycerate kinase  
=FEBS Letters **580** 2698–2706

B. Flachner, A. Varga, **J. Szabó**, L. Barna, I. Hajdú, G. Gyimesi, P. Závodszy and M. Vas (2005)

Substrate-assisted movement of the catalytic Lys 215 during domain closure: Site-directed mutagenesis studies of human 3-phosphoglycerate kinase  
=Biochemistry **44** 16853–865

### 2. Konferencia kiadványok, konferencia összefoglalók

(az előadás ill a poszter előadója a szerzők sorában első helyen szerepel)

**J. Szabó**, A. Varga, B. Flachner, P. Konarev, D. Svergun, P. Závodszy and M. Vas  
Insight into the molecular details of domain movements of 3-phosphoglycerate kinase (PGK)

*8<sup>th</sup> FEBS - IUBMB Young Scientist Forum*, Loutraki, Görögország, 2008 (poszter)

*33<sup>th</sup> FEBS Congress and 11<sup>th</sup> IUBMB Conference*, Athén, Görögország 2008 (poszter)

*FEBS Journal* **275** Supplement 1, p.466, YSF-111

A. Varga, **J. Szabó**, C. Lionne, S. Arold, B. Roy, P. Závodszy, T. Barman and M. Vas  
Structure-based distinction in antiviral drug activation: 3-phosphoglycerate kinase (PGK) and nucleoside diphosphate kinase (NDPK)

*8<sup>th</sup> FEBS - IUBMB Young Scientist Forum*, Loutraki, Görögország, 2008 (poszter)

33<sup>th</sup> FEBS Congress and 11<sup>th</sup> IUBMB Conference, Athén, Görögország 2008 (poszter)  
*FEBS Journal* **275** Supplement 1, p.468, YSF-120

M. Vas, A. Varga, **J. Szabó**, É. Gráczner, B. Flachner, P. Závodszy, P. Konarev & D. Svergun  
Insight into the mechanism of domain movements and its role in functioning of 3-phosphoglycerate kinase  
*International Conference „Biocatalysis-2007. Structure, functions, application”*, Moszkva, Szentpétervár, Oroszország 2007 (szóbeli előadás)  
*Vestnik Moscow University Bulletin*, Ser. No. 2. **48** 142-147

B. Flachner, **J. Szabó**, A. Varga, P. Závodszy and M. Vas  
Study of operation of the molecular hinges in human PGK using site-directed mutagenesis  
32<sup>nd</sup> FEBS Congress, Bécs, Ausztria 2007 (poszter)  
*FEBS Journal* **274** Suppl. 1. p.270, M F1 – 24

L. Chaloin, C. Gondeau, S. T. Arold, **J. Szabó**, B. Flachner, A. Varga, P. Konarev, D. Svergun, D. Perahia, B. Roy, P. Lallemand, T. Barman, C. Lionne & M. Vas  
Insight into the mechanism of PGK catalysis by molecular modelling, SAXS and crystallography  
*International Biophysics Congress*, London, Anglia 2007 (poszter)  
*Eur. J. Biophys.* **36**, p.S154, P-395

C. Gondeau, A. Varga, **J. Szabó**, B. Flachner, L. Chaloin, B. Roy, P. Lallemand, T. Barman, M. Vas & C. Lionne (2007)  
Metabolism of antiviral drugs: Phosphorylation of D and L-nucleotides by 3-phosphoglycerate kinase  
*International Biophysics Congress*, London, Anglia 2007 (poszter)  
*Eur. J. Biophys.* **36**, p.S158, P-412

**J. Szabó**, B. Flachner, A. Varga, P. Závodszy and M. Vas  
Study of operation of the molecular hinges in human 3-phosphoglycerate kinase (PGK) using site-directed mutagenesis  
*Straub Napok*, Szeged, 2006 (poszter)

**Szabó Judit**, Flachner Beáta, Varga Andrea, Závodszy Péter és Vas Mária  
A molekuláris csuklók működésének vizsgálata irányított mutagenézissel humán 3-foszfoglicerát kinázon (PGK)  
*Magyar Biokémiai Társaság Kongresszusa*, Pécs 2006 (poszter) P-71  
*Biokémia* 2006 szeptemberi szám, 78. oldal

B. Flachner, A. Varga, **J. Szabó**, I. Hajdú, P. Závodszy and M. Vas  
Site-directed mutagenesis studies revealed the functional role of the conserved Lys 215 in the domain closure dependent phospho-transfer catalysed by human 3-phosphoglycerate kinase (hPGK)  
30<sup>th</sup> FEBS Congress and 9<sup>th</sup> IUBMB Conference, Budapest, Magyarország 2005 (poszter)  
*FEBS Journal* **272**, Supplement 1, N1-017P